Lane Medical Library

Ueber haemorrhagische Diathesen mit Thrombopenie und fehlender Regeneration im Knochenmark bei Jugendlichen

---

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

genehmigt

von der Philosophischen Fakultät

der

Friedrich-Wilhelms-Universität

zu Berlin.

Von

Elisabeth Benecke

aus Braunschweig

Assistenzärztin am Krankenhause Moabit

Tag der Promotion: 27. Februar 1917

Emil Ebering, Berlin NW. 7, Mittelstr. 39

1917

Gedruckt mit Genehmigung

der

Medizinischen Fakultät der Universität Berlin.

Dekan: Prof. Dr. **Flügge**

Referenten: Prof. Dr. **G. Klemperer**

Prof. Dr. **Czerny**

Ueber haemorrhagische Diathesen mit Thrombopenie und fehlender Regeneration im Knochenmark bei Jugendlichen

Einen Fortschritt in der klinischen Betrachtung der Bluterkrankungen scheint mir die Herausarbeitung und Abtrennung einer besonderen Form schwerer Anaemien in den letzten Jahren gebracht zu haben, bei denen neben dem Versagen der Erythropoëse die Alteration des leukoblastischen Apparates die Schwere des Krankheitsbildes bedingt. Es handelt sich um jenes Krankheitsbild, das äußerlich betrachtet, der Purpura haemorrhagica, derperniciösen Anaemie, der Haemophilie, dem Skorbut, der Sepsis und gewissen Arten von Vergiftung, besonders der chronischen Benzolvergiftung ähnelt.

Ehrlich[1] veröffentlichte 1886 den ersten dieser Fälle und gab dem Krankheitsbild den Namen „aplastische Anaemie". Es handelte sich um eine 21jährige Arbeiterin, die wegen einer bereits 18 Tage lang bestehenden Uterusblutung in die Charité aufgenommen wurde, und nach Curettement wegen schwerer Anaemie der inneren Abteilung zugewiesen wurde. Es bestanden noch Netzhautblutungen, Mundentzündung, Herzgeräusche. Die Blutuntersuchung ergab 213360 Erythrocyten, mäßige Poikylocytose und Polychromatophilie, ohne daß kernhaltige rote Blutkörperchen gefunden wurden. Die absolute Leucocytenzahl war herabgesetzt, neben 14 % neutrophilen Leucocyten, 6 % Mononukleären und Uebergangsformen bestand eine Lymphocytose von 80 %. Ehrlich sprach auf Grund des Blutbefundes die Ver-

1. Ehrlich: Charité Annalen. 1886. Ueber einen Fall von Anaemie mit Bemerkungen über regenerative Veränderungen des Knochenmarks.

mutung aus, daß die Umwandlung des Knochenmarks in rotes Mark, die sonst bei schweren Anaemien, besonders der Biermerschen perniciösen, gefunden wird, ausgeblieben sein müsse. Die Sektion ergab, daß das Femurmark nur Fettmark war. Es folgte nun die Veröffentlichung weiterer derartiger Fälle, bis dann auch dem Mark der kurzen Knochen, der Rippen und des Sternums, Beachtung geschenkt wurde; Engel[2] beschrieb zuerst den in dieser Richtung weitaus interessantesten Fall. Er sah eine 31 jährige Frau, die seit acht Tagen Zahnfleischblutungen und Blut im Stuhl hatte. Wegen im Rachen sichtbarer Schorfe vermutete er, daß es sich um eine Vergiftung handle. Das Blutbild zeigte 2 115 000 Erythrocyten, 18 % Haemoglobin, spärliche Poikylocytose, keine Mikro- oder Makrocyten, keine kernhaltigen roten Blutkörperchen. Mehr als 90 % der weißen Blutkörperchen waren Lymphocyten. Neben einer Verschorfung des ganzen Oesophagus, somit größerer Gewißheit für die Annahme einer Vergiftung, ergab die Sektion gelbes Fettmark in den Röhrenknochen, das Rippenmark bestand aus einer schmutziggrauen Flüssigkeit ohne Gewebszellen.

1906 beschrieb Hirschfeld[3] alsdann aus dem Krankenhause Moabit eine Patientin mit schwerer progredienter Anaemie. Die Symptome gleichen denen einer perniciösen Anaemie gepaart mit solchen einer schweren haemorrhagischen Diathese. Neben blaßikterischem Hautkolorit fanden sich zahlreiche Petechien der Haut, Retinalblutungen, Zahnfleischblutungen, abnorm starke menstruelle Blutung. Die Blutuntersuchung ergab 1 200 000 Erythrocyten, 3600 weiße Blutkörperchen, von denen 72 % kleine Lymphocyten waren;

---

2. Engel: Zeitschr. f. kl. Med. Bd. 40. 1900. Ueber einen Fall von perniciöser Anaemie mit gelbem Knochenmark in den Epiphysen.

3. Hirschfeld: Berl. klin. Wochenschr. 1906. Nr. 18. Ueber schwere Anaemien ohne Regeneration des Knochenmarks.

eosinophile Zellen fehlten. Auch hier zeigten die Erythrocyten nicht die charakteristischen Veränderungen der perniciösen Anaemie; weder fand sich ein beträchtlicher Größen- noch Formunterschied, noch fanden sich während der 12tägigen Beobachtung Normo- oder Megaloblasten. Anaemie und Blutungen wurden immer stärker und die Patientin starb. Die Obduktion ergab die bekannten, für schwere Anaemien charakteristischen Veränderungen; starke Blässe aller Organe, zahlreiche kleine Blutungen, Fettmetamorphose der Herzmuskulatur. Das Oberschenkelmark war auch in den Epiphysen nur Fettmark. Aus den Rippen ließen sich nur mit Mühe einige Tropfen einer hellroten Flüssigkeit herauspressen, deren mikroskopische Untersuchung ergab, daß das Mark vorwiegend aus kleinen Lymphocyten bestand, während die neutrophilen Elemente an Zahl bedeutend zurücktraten, eosinophile Elemente fehlten, von den roten Zellen waren nur ganz vereinzelte kernhaltig. An derselben Stelle beschrieb Hirschfeld noch einen zweiten ähnlich verlaufenen Fall. Während also Ehrlich ein einfaches Versagen der Regenerationstätigkeit annahm, konnten Hirschfeld und vorher Engel zeigen, daß das Fehlen der Regenerationsformen der roten Blutkörperchen auf einer Atrophie des Knochenmarks beruhte, auf einer Vernichtung der auch beim Erwachsenen sonst funktionierenden Blutbildungsherde. Lazarus wollte es nicht anerkennen, daß neben der normoblastischen und megaloblastischen eine aplastische Anaemie anzunehmen sei und wollte diese Anaemien wegen ihres Blutbefundes nur zu der Gruppe der sekundären Anaemien zählen, demgegenüber betonte Hirschfeld den fundamentalen Wesensunterschied beider Erkrankungsformen, der bewiesen sei durch das Verhalten des Knochenmarks und auch dadurch, daß hier die Aetiologie völlig dunkel sei. Pappenheim fand den Ausdruck Aplasie nur für das Röhrenknochenmark passend, das Rippenmark befinde sich in atrophischem oder degenerativem Zustand,

und daher sei anstelle der Bezeichnung „aplastische Anaemie“ die von ihm gewählte Bezeichnung „paralytische oder asthenische Anaemie“ zu setzen.

Es folgten nun neue Veröffentlichungen solcher Fälle aplastischer Anaemien mit eingehender histologischer und klinischer Untersuchung und manchen neuen und wichtigen Tatsachen. Schon früher hatte Hirschfeld seiner Annahme Ausdruck verliehen, daß als Ursache dieser Erkrankung eine „für das Knochenmark spezifisch deletäre Schädlichkeit am wahrscheinlichsten sei.“ In seinem 1911 in der Sitzung der Berliner haematologischen Gesellschaft gehaltenen Referat[4] über die bis dahin bekannt gewordenen Fälle von aplastischer Anaemie betonte er aufs Neue, daß es sich bei diesem hochgradigen Schwund des Markparenchyms mit großer Wahrscheinlichkeit um die Einwirkung irgend welcher toxischer Schädigungen aufs Knochenmark handele, hatte er doch bereits im Jahre 1908[5] zeigen können, daß bei Kaninchen durch Behandlung mit Typhustoxinen experimentell Knochenmarksatrophie zu erzeugen sei. Im gleichen Jahr hatten Blumenthal und Morawitz[6], in Erwägung des Ehrlichschen Falles, bei dem in der Anamnese heftige Blutungen vermerkt sind, und den Ehrlich selbst an anderer Stelle als posthaemorrhagische Anaemie bezeichnete, versucht, an Hunden und Kaninchen durch Blutentziehungen und Unterernährung ohne Benutzung von Blutgiften Anaemie zu erzeugen. Dabei gelang es ihnen, Knochenmarksveränderungen hervorzurufen,

---

4. Hirschfeld: Folia haemat. Bd. XII. 1911. Ueber „aplastische Anaemie“.

5. Hirschfeld: Deutsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 92. 1908. Ueber experimentelle Erzeugung von Knochenmarksatrophie.

6. Blumenthal und Morawitz: Deutsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 92. 1908. Experimentelle Untersuchungen über posthaemorrhagische Anaemien und ihre Beziehungen zur aplastischen Anaemie.

die für eine Erschöpfung der erythroblastischen Tätigkeit sprechen und an manche Befunde bei aplastischer Anaemie erinnern. In zwei ihrer Versuche sahen sie im Knochenmark neben dem Schwinden der Granulocyten und Erythroblasten ein reichliches Auftreten resp. eine Vermehrung lymphoider Elemente, wie sie unlängst in ähnlicher Weise von Kaznelson[7] bei einem Fall von aplastischer Anaemie im Knochenmark sehr reichlich und alle anderen Formen weit zurückdrängend als Lymphoidocyten beschrieben wurden und ihm Anlaß gaben, von einer vollständigen Entdifferenzierung des Knochenmarks zu einkernigen Zellen zu sprechen. Selling[8] sah klinisch eine Reihe von chronischen Benzolvergiftungen bei jungen Arbeiterinnen an Kautschukfabriken, die mit Anaemie, haemorrhagischer Diathese und Blutplättchenschwund verliefen und meist tödlich endeten. Die Krankheit trat zuweilen akut auf und manchmal erst einige Wochen, nachdem die Mädchen die Fabrik wieder verlassen hatten. Seine klinischen Beobachtungen konnte Selling[9] experimentell durch täglich wiederholte Benzolinjektionen am Kaninchen beweisen, wobei die Zahl der weißen Blutkörperchen auf 40 bis 220 im Kubikmillimeter innerhalb einer Woche sank und die Lymphocyten bis auf 80 % stiegen, außerdem starker Verlust des Blutes an Plättchen. Im Knochenmark des Versuchstieres schwanden zuerst Plättchen und Megakaryocyten, die den Leukotoxinen gegenüber demnach als sensibelste Strukturen erscheinen. Nach Selling konnte auch Duke die gleiche Wirkung der Benzolvergiftung beweisen.

---

7. Kaznelson: Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 83. 1916. Zur Frage der „akuten Aleukie".

8. Selling: (Zitiert nach Frank: Berl. klin. Wochenschr. 1915, Die essentielle Thrombopenie.) Beitr. zur path. Anatomie, Bd. 51, und John Hopkins Hospital bulletins. Bd. 21.

9. Selling: Zieglers Beiträge. 1911. Bd. 51. (Zitiert nach Frank.)

Eine wesentliche Feststellung war die im Jahre 1887 von dem belgischen Forscher Denys[10] gemachte Entdeckung, daß in Fällen von recidivierender Purpura oder Morbus Werlhofii gravis das dritte Formelement des Blutes, die Thrombocyten, fast vollständig fehlte. Georges Hayem[11] war es, der im Jahre 1890, wie auch nach ihm seine Schüler, auf die große Bedeutung der in diesen Fällen von Denys gefundenen starken Verminderung der Blutplättchen und die dadurch bedingte Sonderstellung dieser Erkrankungsformen hinwies. Hayem konnte weiter zeigen, daß bei geringen Verletzungen reichliches Ausströmen von Blut stattfindet, und daß der Blutkuchen in diesen Formen kein Serum auspreßt. Beides führt er bereits auf diesen Mangel an Blutplättchen zurück. Mit Recht sagt Kaznelson[12] kürzlich, daß Hayems und seiner Schüler Arbeiten in Deutschland lange Zeit nicht die verdiente Anerkennung und Beachtung fanden.

Es ist das unbestreitbare Verdienst von E. Frank (Breslau)[13], von neuem auf jene Befunde der französischen Forscher hingewiesen und ihnen die gebührende Aufmerksamkeit der Haematologen und Kliniker verschafft zu haben. Franks Theorie geht von seinen klinischen Beobachtungen haemorrhagischer Diathesen aus, und ich glaube berechtigt zu sein, an dieser Stelle auf die Theorie von Frank über den Morbus

---

10. Denys: La Cellule. A. III fasc. 3., und Centralblatt f. allg. Path. Bd. 4. 1893. Blutbefunde bei einem Fall von Purpura haemorrhagica.

11. Hayem: Leçons sur les maladies du sang. 1900.

12. Kaznelson: Wiener klin. Wochenschr. 1916. Nr. 43. Verschwinden der haemorrhagischen Diathese bei einem Fall von „essentieller Thrombopenie“ (Frank) nach Milzexstirpation. Splenogene thrombolytische Purpura.

13. E. Frank: Berl. klin. Wochenschr. 1915. Nr. 18 und 19. Die essentielle Thrombopenie.

Werlhofii einzugehen, weil nach seiner Theorie, die, wie mir scheint, uns ein gutes Stück in der Erkennung dieser Krankheiten vorwärts gebracht hat, die kontinuierliche Thrombopenie (Morbus Werlhofii) nach längerer Zeit ausläuft in das Bild der aplastischen Anaemie, oder die Krankheit von Anfang an ohne Vorstadium als aplastische Anaemie verläuft. Die von mir beobachteten und im Folgenden geschilderten Fälle erwiesen sich zum Teil als unter dem Bilde der Thrombopenie verlaufende aplastische Anaemie. Frank hebt hervor, daß entsprechend dem Bestreben, aus dem Geröll der „symptomatischen" Formen den „idiopatischen" Kern herauszuschälen, unzweifelhaft zunächst eine Reihe von Purpuraexanthemen und inneren Blutungen abzutrennen sind von dem eigentlichen Bilde, so die, die auf dem Boden einer Sepsis, einer Leukämie oder Aleukämie, einer aplastischen Anaemie, einer Benzolvergiftung, einer Leber- und Nierenerkrankung auftreten, wenn auch die Pathogenese der Blutungen bei mehreren dieser Zustände, wie wir noch sehen werden, ähnlich ist wie bei dem Morbus maculosus sensu strictiori. — Er hat den Eindruck, daß viele dieser echten Fälle eine nur einmal beobachtete Attacke im Verlauf der chronischen Krankheit darstellen, die mit langen Intervallen von scheinbarer Genesung verlaufen kann, und bei der man zu wenig auf frühere Neigungen zu Kontusionshaemorrhagien, Nasenblutungen, übermäßigen Menstruationsblutungen und dergleichen gefahndet hat. Mitunter tritt auch die Krankheit von Anfang an außerordentlich schwer auf. Die ständig sich wiederholenden Blutungen, die gleichzeitig aus Nase, Magendarmkanal, Nieren und Genitale erfolgen können, rufen im Verlaufe weniger Wochen, höchstens Monate, extremste Grade von Anaemie hervor, so daß durch den tödlichen Ausgang die chronisch intermittierende Form des Leidens verborgen bleibt. Frank will keinen in dauernde Heilung ausgegangenen Fall beobachtet haben. Häufig tritt die Krank-

heit bei jüngeren Individuen auf, aber auch ältere bleiben nicht verschont. Sie kann in einzelnen mehrwöchigen Attacken verlaufen oder auch mit Pausen von 7 bis 18 Jahren. Ganz gewöhnlich sind im Anfang Epistaxis, Blutungen aus Zahnfleisch und Lippenrhagaden vorhanden. Bei weiblichen Kranken treten starke, lang andauernde Menorrhagien in den Vordergrund. Nicht selten sind endlich Blutungen aus dem Magendarmkanal und Haematurien. Die Schleimhautblutungen beherrschen häufig durch ihre Heftigkeit und Wiederholung so sehr das Bild, daß das kleinfleckige vielfach nur an den unteren Extremitäten deutlich ausgeprägte Purpuraexanthem fast wie ein Anhängsel erscheint. Bei der kontinuierlichen Form findet man ständig Petechien oder Suffusionen. Durch venöse Stauung ist ein Purpuraexanthem unterhalb derselben hervorzurufen. Nach Einstich in den Finger oder bei Venenpunktion blutet es stark und sehr lange, wenn man die Wunde sich selbst überläßt, aber — merkwürdig — schon ein paar Wattefäserchen können genügen, um das eben noch reichlich quellende Blut fast momentan versiegen zu lassen. Gelangt aus den Extravasaten eine größere Menge Blut zur Resorption, so tritt Fieber auf, im allgemeinen unter 38 °.

Wahrscheinlich unter dem Einfluß hochgradiger Anaemie kann die Temperatur gelegentlich erheblich ansteigen. Bei der kontinuierlichen Form dauernd, bei der intermittierenden auf der Höhe der Krise fand sich auch bei den von Frank beobachteten Fällen fast absoluter Plättchenmangel. Nur wenige, meist riesenhafte Plättchen werden gefunden. Der Blutkuchen zeigt infolge Plättchenmangels die von Hayem beschriebene Irrétractilité, das Serum wird nicht ausgepreßt, während die Gerinnungszeit des Blutes in vitro auch in Franks Beobachtungen normal ist. Hierin liegt auch nach Frank die Möglichkeit, die Differentialdiagnose zwischen Haemophilie und Purpura eindeutig zu stellen,

da bei der Haemophilie, wie zuerst von Sahli[14] und später nochmals von Fonio[15] beschrieben wurde, normale oder hohe Blutplättchenwerte und dennoch stark verlangsamte Blutgerinnung in vitro gefunden werden infolge einer von Morawitz und Lossen[16] und zwei Jahr danach von Sahli[17] mit Sicherheit experimentell erwiesenen Insufficienz des Plättchens im haemophilen Blut und des zur Gerinnung nötigen von den Plättchen ausgeschiedenen Thrombozyms „Plättchenmangel und verlängerte Blutungszeit bei normaler Gerinnungszeit des Gesamtblutes sind nicht nur stumme deskriptive Merkmale einer seltenen und merkwürdigen Krankheit, sondern erhellen mit einem Schlage das Dunkel, das über den Morbus Werlhof seit seiner Entdeckung gebreitet war. Sie lassen auch die symptomatischen haemorrhagischen Diathesen bei einer Anzahl von Krankheiten, wie der aplastischen Anaemie, der weit vorgeschrittenen perniciösen Anaemie, der akuten Leukämie und Aleukämie verstehen," sagt Frank.

Zum Verständnis des Voraufgegangenen erscheint es nötig, Histogenese und Physiologie der Plättchen, sowie ihre Bedeutung für den intra- und extravaskulären Gerinnungsvorgang zu betrachten. Im Kubikmillimeter Blut fanden Port und Akiyama[18] 200 000 bis 300 000 beim Ge-

---

14. Sahli: Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 56. 1905. Ueber das Wesen der Haemophilie.

15. Fonio: Mitteil. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chir. Bd. 28. 1915. Ueber die Gerinnungsfaktoren des haemophilen Blutes.

16. Morawitz und Lossen: Deutsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 94. 1908. Ueber Haemophilie.

17. Sahli: Deutsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 99. 1910. Weitere Beiträge zur Lehre von der Haemophilie.

18. Sort und Akiyama: Deutsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 106. 1912. Klinische Untersuchungen über Blutplättchen.

sunden, Fonia[19] als Normalzahl im Mittel 234 000, welche Zahl schwankt zwischen 130 000 und 350 000. Was unter 130 000 und was über 350 000 ist, ist absolut pathologisch. Daß die Thrombocyten als durchaus selbständige Elemente und unabhängig von Erythrocyten und Leucocyten anzusehen sind, dafür sprechen neben den neueren anatomischen Befunden von Dekhuyzen[20], Deetjen[21] und Kopsch[22] die klinischen Untersuchungen über ihre Zahl bei Krankheitszuständen mit starkem konstanten Fieber, wobei sie an Quantität abnehmen, z. B. bei Typhus, Sepsis, Icterus gravis, Pocken, Diphtherie und häufig bei Pneumonie und Erysipel. Bei anderen Krankheiten waren sie vermehrt, z. B. bei sekundären Anaemien, bei myeloischer Leukämie, bei Carcinomfällen. — Für ihre Selbständigkeit spricht auch die wiederholt beobachtete amoeboide Bewegung derselben, die schon Schimmelbusch[23] unter Eberth beschrieb, die dann von Deetjen und Dekhuyzen bestätigt und richtig gedeutet wurde, ebenso von Kopsch, der seine Arbeit direkt „eine Bestätigung der Befunde Deetjens und Dekhuyzens“ nennt. Nach Morawitz und Loeber[24] haben sie einen lebhaften respiratorischen Stoffwechsel, während die roten Zellen des strö-

19. Fonio: Deutsch. Zeitschr. f. Chirurg. Bd. 117. 1912. Ueber ein neues Verfahren der Blutplättchenzählung.

20. Dekhuyzen: Anat. Anz. Bd. 19. 1901. Ueber die Thrombocyten.

21. Deetjen: Virchows Arch. Bd. 164. 1901. Untersuchungen über die Blutplättchen.

22. Kopsch: Anat. Anz. Bd. 19. 1901. Die Thrombocyten des Menschenblutes und ihre Veränderungen bei der Blutgerinnung.

23. Schimmelbusch: Virch. Arch. Bd. 101. 1885. (Zitiert nach Dekhuyzen l. c.)

24. Morawitz und Loeber: Pflügers Archiv. Bd. 140. Zur Physiologie der Blutplättchen.

menden Blutes einen solchen nicht haben. Nach Abderhalden und Deetjen[25] enthalten sie peptid spaltende Fermente.

Ueber ihre Entstehung schrieb J. H. Wright[26] 1906, daß sie die Abschnürungsprodukte der Riesenzellen des Knochenmarks seien. Seinen Untersuchungen hatte er die Riesenzellen der Katze zugrunde gelegt, diese stimmen aber bis ins Einzelne mit den Beschreibungen überein, die Schridde[27] von den Knochenmarksriesenzellen des Menschen gegeben hatte. 1912 konnte Ogata[28] unter Aschoff die Befunde Wrights bestätigen, der aus den pseudopodienartigen durch Granulationen gefelderten Fortsätzen der Riesenzellen die Abschnürung der Plättchen vor sich gehen sah.

Die Lehre von Wright wurde anfangs viel umstritten, die einen sahen in den Plättchen Abschnürungsprodukte der Erythrocyten, die andern glaubten sie den Leucocyten entstammend, aber mehr neigt sich, seit den originellen Feststellungen Ogatas nun die Meinung der Haematologen Wright zu und Frank hält ihre Entstehung nun für endgültig aufgeklärt. Nach Naegeli haben Blutplättchen und weiße Blutzellen entwicklungsgeschichtlich denselben Ursprung im Knochenmark; die Myeloblasten sind Vorstufen der als Stamm-

---

25. Abderhalden und Deetjen: Zeitschr. f. physiol. Chemie. Bd. 53. (Zitiert nach Frank, l. c.)

26. J. H. Wright: Virch. Arch. Bd. 186. 1906. Die Entstehung der Blutplättchen.

27. Schridde: a) Sitzungsber. der Gesellsch. zur Beförderung der ges. Naturwissensch. Marburg. Dez. 1905. Untersuchungen über die Knochenmarksriesenzellen.

b) Sonderabdruck aus den anat. Heften. Heft 99. Bd. 33. 1905. Die Knochenmarksriesenzellen der Menschen.

28. Ogata: Zieglers Beitr. Bd. 52. 1912. Untersuchungen über die Herkunft der Blutplättchen.

zellen der Thrombocyten angesehenen Megakaryocyten und der Granulocyten. So mag es sich erklären, daß gewisse Krankheiten neben dem Plättchenschwund auch Granulocytenschwund erkennen lassen; hierzu gehören der Typhus, die Pocken, lymphatische Leukämie, perniciöse Anaemie und in erster Linie die aplastische Anaemie, bei der Plättchenschwund und Granulocytenschwund das Bild beherrschen. Frank sagt: „Wir fassen die aplastische Anaemie auf als das Resultat der nämlichen Noxe, welche bei der essentiellen Thrombopenie wirkt. Bei dieser richtet sie sich in fast spezifischer Weise nur gegen ein farbloses Element des myeloischen Gewebes, eben die Plättchen und deren Mutterzellen, die Megakaryocyten. Allmählich aber können ihr auch die granulierten Elemente des Blutes und deren Stamm- und Bildungszellen (Myelocyten und Myeloblasten) zum Opfer fallen; dabei werden auch die Vorstufen der roten Blutkörperchen betroffen, und die erythroblastische Tätigkeit muß versagen, wenn infolge der (durch den Plättchenmangel bedingten) Blutungen rascher Ersatz gefordert wird.

Es ist einleuchtend, daß die in zwei Phasen auseinander gezogene Vernichtungsaktion unter besonderen Bedingungen auch auf einen Schlag einsetzen kann, mit andern Worten, daß gleich die erste Attacke einer Purpura haemorrhagica unter allen Zeichen der aplastischen Anaemie tödlich verläuft. Auch in diesen Fällen kann man oft noch erkennen, daß das Schwinden der Plättchen dem Absinken der Granulocyten vorausgeht: heftige Schleimhautblutungen eröffnen als untrügliches Zeichen des absoluten Plättchenmangels die Szene, während die Verschiebung des weißen Blutbildes im Sinne einer hochgradigen Lymphocytose erst langsam im Verlauf der Krankheit vor sich geht.“ Neben den Hautblu-

---

29. E. Frank: Berl. klin. Wochenschr. 1915. Nr. 37 und 41. Aleukia haemorrhagica.

tungen und den mitunter zur tödlichen Anaemie führenden profusen Schleimhautblutungen fällt, wie bereits erwähnt, auf, daß selbst kleine, zur Entnahme eines Tropfens Blut beigebrachte Stichwunden, z. B. an der Fingerbeere, unverhältnismäßig stark und lange bluten. Die Erklärung dieses Phänomens steht in engstem Zusammenhang mit dem Wesen der Blutgerinnung und dem Plättchenmangel, nicht minder auch die Haut- und Schleimhautblutungen, mag man sich nun entscheiden für die ältere Theorie der Blutgerinnung, die von Alexander Schmidt[30] bereits im Jahre 1861 begründet wurde und weiter ergänzt und verbessert ist durch experimentelle Untersuchungen von Morawitz[31], Sahli[14], Morawitz und Lossen[16], Vogel[32] und Fonio[15], der im Jahre 1915 die Ergebnisse nachprüfte und zusammenfaßte, oder mag man den Beweisführungen Nolfs[33] zuneigen, denen Herry[34] sich anschloß, immer werden wir sehen, daß das Fehlen der Blutplättchen diese Zustände zwanglos erklärt. Fonio kommt zu dem von Morawitz bereits bewiesenen Ergebnis, daß die Plättchen (vielleicht auch noch die Leucocyten in viel geringerem Maße) die Thrombozymträger und Spender sind und daß mit Sicherheit von allen morphotischen Elementen des Bluts nur die Plättchen aktiv an

30. A. Schmidt: Arch. f. Anat. u. Physiol. 1861. (Zitiert nach Morawik: Ergebn. d. Physiol. 1905. Die Chemie der Blutgerinnung.)

31. Morawitz: Deutsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 39. 1904. Beiträge zur Kenntnis der Blutgerinnung.

32. Vogel: Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 71. 1910. Beitrag zur Kenntnis der Haemophilie und der Blutgerinnung.

33. Nolf: Ergebn. d. inn. Med. u. Kinderheilk. Bd. 10. 1913. Eine neue Theorie der Blutgerinnung.

34. Nolf und Herry: Rev. de méd. 1909, 1910. L'hémophilie, 3 mémoires.

der Gerinnung beteiligt sind. Thrombokinase, der andere, jedoch in geringerem Maße die Gerinnung befördernde Bestandteil des Plasmas, wird von den Endothelzellen und sämtlichen Organzellen des Körpers abgegeben. Thrombozym und im Serum vorhandenes Thrombogen verbinden sich in Gegenwart von Kalksalzen, die als Elektrolyt dienen, zu Thrombin (Fibrinferment) [erste Phase der Gerinnung]. Unter der Einwirkung dieses Thrombins wird das Fibrinogen in Fibrin verwandelt [zweite Phase der Gerinnung]. Dann kontrahiert sich unter der Wirkung andauernd angeschwemmter Thrombozym ausscheidender Plättchen das Gerinnsel und preßt Serum aus. [Dritte Phase der Gerinnung]. Fonio sagt: „Erleidet ein normaler Mensch eine Schnittwunde, so spielt sich folgender Vorgang ab: Zunächst blutet es eine Zeitlang ungehindert, so lange, als die Reaktionszeit dauert, in welcher sich folgende Momente abspielen: Zerfall der Plättchen und Bildung des Thrombins aus der Reaktion zwischen Thrombozym und Thrombogen und Beginn der Fibrinbildung. Nun erst fängt die gefäßverschließende Thrombenbildung an: Fibrinfäden spannen sich über die blutende Fläche in immer größerer Menge und Stärke, neue Plättchen werden gewissermaßen durch die Filterwirkung des Fibrinnetzes aufgehalten, zerfallen und verstärken immer mehr die Gerinnung. Durch die fortschreitende Gerinnselbildung und durch das Aufsaugen der anderen morphotischen Elemente des Blutes wird das Filter immer dichter, immer mehr retrahieren sich die Fibrinfäden und verschließen immer besser die blutende Stelle, bis schließlich kein Blut mehr hindurchfließen kann, die Haemorrhagie steht. In diesem Zeitpunkt der Blutung ist jedoch der Thrombus noch recht locker, es darf z. B. nicht allzuheftig getupft werden, da er noch zu leicht weggewischt werden kann. Die Gerinnung geht nun indessen immer weiter, indem sich das Koagulum immer mehr retrahiert und das blutende Lumen

durch Annäherung der Wundränder immer besser verschließt. Man könnte diese Phase der Gerinnung als den Zeitpunkt der Serumauspressung bezeichnen, entsprechend der Beobachtung in vitro.“ Da nun in unserm Falle die Plättchen fehlen, die von den Endothelzellen und durchtrennten Gewebszellen abgegebene gerinnungsfördernde Substanz, die Thrombokinase, aber nicht ausreicht, dem Thrombus die nötige Festigkeit zu geben, so wird er durch das Andringen des Blutstroms immer von neuem losgerissen und die Wunde blutet lange weiter. — Wie aber soll man sich die normale Gerinnungszeit des Blutes in vitro vorstellen, die auch von mir, wie meine Krankenberichte zeigen werden, beobachtet wurde? Mit der soeben ausgeführten Gerinnungstheorie dürften wir nicht zum Ziele kommen, oder es sind noch Lücken in ihr, die weiterer Forschung auszufüllen vorbehalten bleibt. Ich neige deshalb wie Frank der von Nolf bewiesenen Gerinnungstheorie zu, in der zwei Punkte betont werden: erstens, das zellfreie Plasma enthält jederzeit (wie auch von Fonio experimentell bestätigt ist) in der Gefäßbahn alle zur Bildung des Fibrins notwendigen Komponenten, und zweitens, die Gerinnung ist als eine colloid-chemische Fällungsreaktion zu betrachten, und nicht als ein fermentativer Prozeß. Es bestehen enge Beziehungen zwischen der Konservierung der weißen Blutkörperchen (Leucocyten und Thrombocyten) und dem Ausbleiben der Gerinnung, wie man festgestellt hatte bei Hirudin- und Antithrombosinzusatz, oder wie Bürker[35] feststellte, der eine unveränderte Konservierung der weißen Blutkörperchen, insbesondere der Thrombocyten bewirkte, durch Zusatz von Alkalioxalaten und -citraten. Man hat geglaubt, daraus einen Beweis ziehen zu können, daß die

35. Bürker: Arch. f. d. gesamte Physiol. Bd. 111. 1904. Blutplättchen und Blutgerinnung.

Zellveränderungen der Blutplättchen und Leucocyten die obligatorischen Vorläufer der Gerinnung seien.

Demgegenüber sieht Nolf in der vollständigen und allgemeinen Zerstörung der weißen Blutkörperchen etwas so Ungewohntes, daß man sie nach einiger Ueberlegung nur gezwungen der einfachen Veränderung der Umgebungsverhältnisse z. B. der bloßen Uebertragung des Blutes in ein sehr sauberes Glasgefäß zuschreibt. Unwillkürlich fragt man sich, ob die wohl erwiesenen Beziehungen nicht in einem von dem bisherigen durchaus verschiedenen Sinne aufgefaßt werden müssen, und ob man nicht die Begriffe umgekehrt und Ursache mit Wirkung verwechselt hat. Jetzt, da wir uns ein normales Plasma präparieren können, das von Zellen befreit ist, können wir uns überzeugen, daß dieses Plasma ganz gut durch den Kontakt einer thromboplastisch wirkenden Wandung z. B. einer Glaswand zur Gerinnung gebracht wird, und daß der Beginn dieser Gerinnung ebenso schnell auftritt, wie beim Gesamtblut. Wenn nach Bürker gewisse Lösungen von Mononatriumphosphat und Ammoniumphosphat die kräftigen roten Blutkörperchen zerstören, die Blutplättchen dagegen, diese zarten Gebilde, die durch eine einfache Veränderung ihres Mediums zu Hekatomben geopfert werden, verschont blieben, so ist doch viel wahrscheinlicher, sagt Nolf, daß diese Körper die weißen Zellen vor Zerstörung bewahren, weil sie die Gerinnung des Plasmas verhindern, daß diese Gerinnung an der Vernichtung der weißen Blutkörperchen schuld ist.

Die Plasmata der eierlegenden Wirbeltiere halten sich im Glasgefäß lange flüssig. Das Fischplasma kann im Glasröhrchen lange aufbewahrt werden, ohne daß es gerinnt. Schüttet man aber in dieses so stabile Plasma feinstes Glaspulver, so gerinnt es leicht, weil man es mit genügend großer Oberfläche thromboplastischer Substanz in Berührung brachte. Oder bringt man flüssiges Propeptonplasma durch

das kolloidale Calciumoxalat zur Gerinnung, so sieht man das Fibrin an der Berührungsfläche mit den unlöslichen thromboplastisch wirkenden Teilchen ausfallen, wobei es die letzteren mit einem zähen Ueberzug umkleidet. Sind verschiedene thromboplastische Substanzen im Blut, so wird selbstverständlich die Gerinnung an der Kontaktstelle der die größte thromboplastische Wirkung entfaltenden Substanzen ihren Anfang nehmen. In dieser Hinsicht überbieten die weißen Blutkörperchen jede andere Zellart, denn sie enthalten außer den jedem Protoplasma eignen thromboplastischen Substanzen noch Thrombozym, womit ihr Zellkörper gesättigt ist. Diese pericelluläre Gerinnung an der Oberfläche der Zellen wird nicht verfehlen, das Protoplasma der weißen Blutkörperchen (besonders der Plättchen) zuerst zu irritieren, bei weiterer Zunahme zu zerstören. Das Blut in den Gefäßen des lebenden Geschöpfes bleibt flüssig, weil die Leber fortwährend Antithrombosin, jenes die kolloidale Lösung stabilisierende Schutzkolloid produziert und an das Blut und die Endothelzellen der Gefäße, wie an alle organischen Zellen des Körpers abgibt, wodurch ein stabiles Plasma erhalten wird. Nach diesen Erklärungen Nolfs leuchtet es ein, daß Blut und Plasma unserer Krankheitsfälle auch im Glase schnell gerinnen, da sie alle Konstituentien der Gerinnung enthalten, das Glas als thromboplastische Oberfläche wirkt, und kein nachdrängender Blutstrom die Gerinnung stört. Bei der normalen Gerinnung haben die Blutplättchen die Rolle des Glasstaubes oder sonst einer indifferenten feinsten Emulsion.

Nachdem wir uns so die lange Blutungsdauer aus den Schleimhäuten trotz normaler Gerinnungszeit in vitro erklärt haben, fragen wir nach der Entstehung der Hauthaemorrhagien und Schleimhautblutungen. Frank setzt die Haemorrhagien in sehr einfacher Weise zu der Plättchenarmut in Beziehung. Eine angelegte Stauungsbinde zeigt, daß bei

nügender Stromverlangsamung im Gebiet der Capillaren und kleinen Venen in den Fällen von konstitutioneller Purpura rote Blutkörperchen sehr leicht die Bahn verlassen. Stromverlagsamungen kommen nun sicherlich im Gebiet der Haut oft genug vor, z. B. bei Einwirkung leichter Kältereize oder auch bei abnormen Erregbarkeitsverhältnissen der Gefäßnerven, wie sie vielleicht den Purpurakranken eigentümlich sind. Es kommt dabei zu Erschlaffungen der Capillar- und Venenwände, und das Blut fließt sehr langsam. Bei Stromverlangsamung sammeln sich, wie unter dem Mikroskop zu sehen ist, massenhaft Blutplättchen an der Randzone und kleben an der Gefäßwand, wodurch sie den Austritt roter Blutkörperchen durch die Gefäßwandspalten hindern. Fehlen die Blutplättchen, dann können sich die roten Blutkörperchen ungehindert durch die Spalten der Gefäßwände in so erheblichem Maße hindurchdrängen, daß sie mit bloßem Auge als Blutflecken sichtbar sind. Die Entstehung der Schleimhautblutungen ist an sich leicht zu erklären, und ihre Intensität dürfte durch Nolfs Lehre hinreichend begründet sein.

Daß bei der aplastischen Anaemie nicht nur die Stamm- und Bildungszellen der Thrombocyten und Granulocyten getroffen werden, sondern daß auch die Erythrocyten der Vernichtung anheimfallen, ergibt sich aus dem Knochenmarksbefund, das völlig aregeneratorisches Fettmark in den langen Röhrenknochen gegenüber dem himbeergeleefarbigen regeneratorischen Knochenmark der Biermerschen Anaemie ist. Sogar die Zellmarkbezirke der Epiphysen und der platten Knochen, der Rippen und Wirbel sind in eine dünnflüssige wässrige graurötliche Flüssigkeit verwandelt, die wesentlich ärmer an Zellelementen, besonders Jugendformen der Blutkörperchen ist als normales Mark und die fast völlig entdifferenziert ist. Natürlich darf man sich nicht beirren lassen, wenn in dem ungeheuren Markareale sich noch Strecken finden, in denen noch Regenerationsbestrebungen zu Tage

treten, oder in denen die Vernichtung des funktionierenden Blutbildungsgewebes nicht durchgeführt ist, es können sich hier und da noch rote Zellinseln in den langen Röhrenknochen finden, und nicht in jedem platten Knochen wird der Markschwund ausgesprochen sein. Aber es fehlen dem Blutbild alle wesentlichen Zeichen der Regeneration, es fehlen die abnorm großen Blutscheiben, deren Farbstoffreichtum den erhöhten Färbeindex der perniciösen Anaemie ausmacht, es fehlen die Megalocyten und die kernhaltigen roten Blutkörperchen, besonders die Megaloblasten; es fehlt die hochgradige Poikylocytose und Polychromatophilie der Perniciosa. Der Färbeindex ist meist unter 1,0, sinkt der Haemoglobingehalt jedoch unter 15%, so ergibt die Berechnung des Färbeindex kein sicheres Resultat mehr und schwankt um 1,0 herum. Eine sehr erhebliche Anaemie kommt zustande außer durch die Haemorrhagien, und die physiologische Ausmerzung der Erythrocyten eben dadurch, daß jeder Nachschub aus dem erythropoetischen Gewebe fehlt. Ja, es gibt Fälle, bei denen die haemorrhagische Diathese ganz fehlt oder unwesentlich ist, trotz anatomisch nachgewiesener Markatrophie. —

Die starke Urobilinurie der Perniciosa weist auf blutzerstörende Einflüsse, auf gesteigerte Haemolyse in den blutverarbeitenden Organen, welche bestätigt wird bei der Obduktion durch meist stärkere Haemosiderosis von Leber und Milz. Das Krankheitsbild der aplastischen Anaemie weist nach Frank nicht auf eine primäre haemolytische Erythrotoxikose, entgegen den Anschauungen von Hirschfeld[4] und Pappenheim[36], schon die Inkonstanz der Urabilinurie und der Haemosiderosis spricht dagegen. Das Fehlen der Regene-

36. Pappenheim: Folia haem. Bd. 12. Referatteil. Sitzung der Berl. haematol. Gesellschaft. Diskussion über Hirschfelds Vortrag 4 über „aplastische Anaemie".

ration ist nicht sekundär, sondern es handelt sich um eine primäre Leuko-Myelotoxikose mit sekundärer, teils posthaemorrhagischer, teils myelophthisischer Anaemie. Starke Blutverluste sind nicht die Ursache, wie z. B. Ehrlich[1] in seinem Falle annahm, sondern ein Symptom der bereits bestehenden Krankheit.

Um diese Krankheit scharf abzugrenzen gegen die Biermer-Ehrlichsche perniciöse Anaemie, um hervorzuheben, daß alle farblosen myeloischen Elemente im Blut und vor allem im Mark selbst der Vernichtung anheimfallen, schlägt Frank für diese Erkrankungsform den Namen „haemorrhagische Aleukie" vor. Ob der Name ganz glücklich gewählt ist und dem Wesen der Krankheit ganz entspricht, lasse ich dahingestellt sein. Jedenfalls sind bereits andere Bezeichnungen vorgeschlagen, so von Kaznelson[7], der wegen der doch sicher vorhandenen krankhaften Schädigung der Entstehungsstätten sowohl der roten als der weißen Blutelemente die Krankheit als „Amyelhaemie" benannte, und von Herrn Geheimrat Klemperer, der wegen der universellen Zerstörung des gesamten Knochenmarks in den klinischen Besprechungen der im Krankenhause Moabit obduzierten Fälle den Namen „Amyelie" gebrauchte, dessen histologisch-neurologischer Namensinn der klinischen Bedeutung des Knochenmarkschwundes keinen Abbruch tun dürfte. Jedenfalls scheint es mir bei der aplastischen Anaemie nicht gerechtfertigt, wie Frank es will, die Schädigung der farblosen Elemente einschließlich der Blutplättchen in den Vordergrund zu rücken, die Abnahme und Schädigung der roten Blutkörperchen geht doch sicherlich parallel damit, wenn auch das Schwinden der weißen Blutzellen als Ursache der Haemorrhagien und langen Blutungszeit außerordentlich das Eintreten der schwersten Anaemie beschleunigt. Wenn nun auch die essentielle Thrombopenie einerseits, die haemorrhagische Aleukie andererseits nach Frank als zwei selbständige Krankheits-

bilder auftreten, so gibt es doch, wie schon in dem von Frank angenommenen Uebergang der Thrombopenie in die Aleukie liegt, auch Zwischenformen, die mit demselben Recht der einen wie der anderen Erkrankungsform zuzurechnen sind. So werden wir doch wohl Hirschfeld zustimmen müssen, der nach den von ihm gemachten Beobachtungen zu dem Schluß kam, mag auch die Diagnose auf aplastische Anaemie mit einem hohen Grade von Wahrscheinlichkeit gestellt sein, so wird doch erst die Obduktion ihre volle Beseitigung bringen.

Durch eine besondere Gunst der Umstände war es mir vergönnt, im letzten Jahr nicht weniger als vier wohlcharakterisierte Fälle schwerer Anaemie mit haemorrhagischer Diathese bei Jugendlichen beobachten zu können, während vorher im Krankenhause Moabit seit vielen Jahren kein solcher Fall zur Beobachtung gekommen ist. —

Ich gebe im folgenden die Krankengeschichten meiner Fälle wieder, denen ich einige epikritische Bemerkungen anschließen werde. Bei der Untersuchung des Knochenmarks und der Blutverarbeitenden Organe unterstützte mich Herr Dr. H. Hirschfeld in dankenswerter Weise. — Zur Färbung meiner Blutabstriche bediente ich mich des kombinierten Verfahrens von May-Grünwald Giemsa. Zur Haemoglobinbestimmung des Haemometers von Sahli. — Für die Blutkörperchenzählung verwandte ich die Thomasche Zählkammer, und zählte stets dreimal, aus den Resultaten die Mitte ziehend. — Nachdem ich mich überzeugt hatte, daß die alte Methode der Blutplättchenzählung, indem Blut mit Magnesiumsulfat gemischt in die Pipette aufgezogen wird, keine guten Resultate gibt, da das Magnesiumsulfat sehr leicht auskristallisiert und die feine Kanüle des Mischers verstopft, andererseits wohl auch Plättchen an den Wänden der Pipette hängen blieben, wählte ich die 1912 von Fonio[19] veröffentlichte Methode. — Zur Be-

stimmung der Blutgerinnungszeit richtete ich mich nach Fonio[15] und Sahli[17].

Ich lasse meine Krankengeschichten folgen:

1. Fall. Kurt Schl. 3¾ Jahr alt, aufgenommen am 21. Januar 1916.

Anamnese: Kind seit 1½ Jahren bei einer Pflegemutter, die es in elendem Zustande mit Rachitis von der Charité bekam. Ueber die Eltern ist nichts zu erfahren. In der Pflege gedieh das Kind und nahm gut zu. Seit Weihnachten fällt der Pflegemutter auf, daß das Kind sehr blaß ist. Seit 8 Tagen sei es von gedunsenem Aussehen und klage über Schmerzen am Hals, besonders bei Berührung des Halses beiderseits.

Status praesens: Auffallend blasses pastöses Kind von im allgemeinen leidlich gutem Ernährungszustand. Die sichtbaren Schleimhäute sind fast farblos. Keine Oedeme. Am Throax und an den Oberarmen zahlreiche Hautblutungen von Stecknadelkopf- bis Linsengröße. An der linken Daumenkuppe eine linsengroße subkutane Blutung, auf dem rechten Fußrücken eine blaue thalergroße Suffusion. Beide Gaumentonsillen überragen das Gaumensegel in der Größe einer mittelgroßen Haselnuß und sind an der zerklüfteten Oberfläche schmierig grau belegt. Foetor ex ore. — Am rechten weichen Gaumen linsengroße Haemorrhagie. Drüsen zwischen Unterkiefer und vorderen Rand des m. sternocleidomast. sind vergrößert in mäßigem Grade und auf Druck schmerzhaft.

Lungen: beiderseits geringes bronchitisches Rasseln.

Herz: Grenzen nicht verbreitert, Töne rein, Aktion beschleunigt.

Puls: weich, frequent. 120.

Temperatur: 38° C.

Abdomen: nirgends druckschmerzhaft, normal konfiguriert.

Leberrand: eben palpabel.

Milz: perkutorisch und palpatorisch nicht vergrößert.

Nervensystem: kein pathologischer Befund.

Ein von den Tonsillen gemachter Abstrich ergibt bakteriell und kulturell nur Pseudodiphtheriebazillen.

Urin ist frei von Einweiß, Zucker, Urobilin.

22. 1. Blutbefund: 1,700 000 Erythrozyten, 6 400 Leukozyten.

Im Abstrich reichlich einkernige Zellen vom Typus der Lymphozyten, wenig neutrophile Leukocyten.

23. 1. Haemorrhagien am Thorax im Abblassen. Neues blutendes schmieriges Ulkus an der Unterlippe.

Stuhl: hell, geformt, ergibt auch chemisch keine positive Blutprobe.

24. 1. Ein erneuter Tonsillenabstrich ergibt keine Diphtherie- und Pseudodiphtheriebazillen. Beide Tonsillen sind wesentlich kleiner, ebenso schwellen die äußeren Halslymphdrüsen ab.

Stuhl: dünn, dunkel, blutig. Die chemische Blutprobe ist positiv.

Blutbefund: Haemoglobin 18, Erythrocyten 1,652 000, Leucocyten 2000, Blutplättchen 20 665.

Die Auszählung der weißen Blutkörperchen ergibt neutrophile Leucocyten 18,9 %, Lymphocyten 80 %, große Mononukl 1,4 %; Haemoglobinindex 0,54. Anisocytose und geringe Pockylocytose, keine Polychromatophilie oder Erythroblastose.

25. 1. Leber überragt den Rippenbogen um gut 1 Querfingerbreit. Milz ist nicht zu fühlen. Haemorrhagien am Thorax und an den Armen sind verschwunden. Auf beiden Fußrücken größere Suffusionen. Kind ißt mit leidlichem Appetit.

Wassermannsche Blutuntersuchung: negativ. Die Auszählung heute angefertigter Blutpräparate ergibt neutrophile Leucocyten 16,2 %, Lymphocyten 76,7 %, Plasmazellen 6,9 %; nur wenige Blutplättchen.

27. 1. In einigen Blutkulturen des kindlichen Blutes anaërob und aërob sind bis auf eine ? Kolonie in einer anaeroben Platte keine Bakterien gewachsen. Die Kolonie ergibt Streptococcen (Prof. Friedemann).

Kind ist heute teilnahmsloser, empfindlich gegen Störung, will allein sein. — Halslymphdrüsen nur noch als harte erbsen- bis bohnengroße Drüsen fühlbar. Geschwür an der Unterlippe und Haemorrhagien am Gaumen bestehen noch; Stuhl geformt, hell, blutfrei. — Herzaktion immer sehr beschleunigt, 120 bis 140, bei 38° bis 40° C. Körpertemperatur.

29. 1. Leber überragt Rippenbogen um 2 querfingerbreit. Lautes systolisches Geräusch über allen Herzostien. — Urin bleibt frei von Eiweiß, Zucker, Urobilin.

Blutbefund: Haemoglobin 18, Erythrocyten 1,400 000, Leucocyten 2800, wenig Plättchen. Die Auszählung der weißen Blutkörperchen ergibt neutrophile Leucocyten 58,7 %! Lymphocyten 39,9 %, Plasmazellen 0,76 %.

1. 2. Kind ist apathisch, erbricht mehrere Male; Knöchelödem; hustet viel, atmet angestrengt, Nasenflügelatmung; starkes feines und mittelblasiges Rasseln über beiden Unterlappen.

2. 2. Blutbefund: 1,000 000 Erythrocyten, 12 567 Plättchen: die Leucocytenzählung verunglückt.

Die Auszählung der weißen Blutkörperchen ergibt neutrophile Leucocyten 67,5 %, Lymphocyten 31,2 %, eosinophile Leucocyten 1,25 %.

3. 2. Zählung der Leucocyten: 8000. Die Auszählung ergibt neutrophile Leucocyten 77,7 %, Lymphocyten 21,7 %, Myeloc. 0,88 %. — Das Kind hustet viel. Die Temperatur, die gestern auf 36 ° C. herunterging, stürzt auf 36,2 ° C. Ulcus an der Lippe heilt, Gaumenhaemorrhagie verschwunden. Die Leber ist noch immer so groß; das Kind ist stark hyperaesthetisch, schreit bei jeder Berührung auf.

4. 2. Augenhintergrund frei von Netzhautblutungen. Große Hinfälligkeit des Kindes. Temperaturen wenig über 37 ° C. Blutbefund: Mittag 11,30: Haemoglobin 15, Erythrocyten 1 236 000, Leucocyten 10 900, Blutplättchen 13 750.

Die Auszählung der weißen Blutkörperchen ergibt neutrophile Leucocyten 80,6 %, Lymphocyten 18,8 %, Myeloc. 0,84 %. Es besteht Anisocytose, Poikylocytose mäßigen Grades; Chromatophilie, zwei Normoblasten werden gesehen.

8,30 abends nach einstündiger Agone unter Trachealrasseln tritt der Tod ein.

Sofort nach dem exitus letal. Herzpunktion und Blutaussaat in Agar. Alle 4 Platten, aërob und anaërob, zeigen nach 24 Stunden zahlreiche Kolonien von Streptococcen (Prof. Dr. Friedemann).

Sektionsbefund (Prof. Dr. Benda):

Haut: Starke Anaemie, geringe Oedeme.

Gefäßsystem: Hochgradige Myod. vordis, starke Dilatation, geringe Hypertrophie der Ventrikel. Hydrops des Perikards.

Respirationsapparat: Indurierende Pneumonie des linken Unterlappens und rechten Oberlappens.

Harnapparat: Anaemie der Nieren.

Verdauungsorgane: Ulcus beider Tonsillen.

Blut und blutbildende Organe: Hyperaemie der Milz; geringe Hyperplasie der submaxillaren Lymphdrüsen. Hochgradige Hydraemie.

Leber: Anaemie, geringe Haemosiderose. Knochenmark und blutbildende Organe (Dr. H. Hirschfeld): Oberschenkelmark: Regeneration ausgeblieben, Rippenmark noch keine Atrophie, Myelocyten und vereinzelte kernhaltige rote Blutkörperchen.

Leber: Centrum der Acini sehr verfettet; keine Haemosiderose.

Milz: Follikel verkleinert, Pulpa verbreitert und blutreich. Keine myeloide Umwandlung, ziemlich zahlreiche eosinophile Zellen in der Milzpulpa. —

2. Fall. Friedrich G. 17 Jahre alt, aufgenommen am 31. Mai 1916.

Anamnese: Patient war bisher nie krank gewesen. Seit vier Wochen fällt der Mutter bei ihm zunehmende Blässe auf. Seit 10 Tagen fühlt er sich außerordentlich matt und am 24. Mai wurde er ohnmächtig und hat seitdem die Arbeit ausgesetzt. Seit einigen Tagen bemerkt er, daß er aus der Lücke eines fehlenden Backenzahnes im Unterkiefer blutet. Am Tage vor der Aufnahme ins Krankenhaus starkes Nasenbluten. Der Arzt schickt ihn wegen Herzleidens ins Krankenhaus. — Die Ernährung war bisher nicht einseitig und er hat keinen Mangel gelitten. Mit Benzol hat er nicht gearbeitet.

Status praesens: Blasser, großer junger Mann, Haut leicht gelblich. Schleimhäute (Lippen, Zahnfleisch, Augenbindehaut) äußerst blaß und farblos. Sehr übler foetor ex ore.

Zahnfleischblutung aus einem schmutzig aussehenden Ulcus im rechten Unterkiefer an der Stelle eines fehlenden Backenzahnes.

Ulcus auf der linken etwas vergrößerten Gaumentonsille mit zerklüfteter schmierig belegter Oberfläche.

Kleine petechiale Schleimhautblutung am Gaumen und in der linken Wangentasche.

Am ganzen Körper stecknadelkopf- bis linsengroße Haemorrhagien.

Am linken Oberarm und auf beiden Fußrücken Suffusionen von blaßblauer Farbe in etwa Dreimarkstückgröße.

Linksseitige geringe Halslymphdrüsenschwellung (Ulcus auf der Tonsille!), ebenso kleine eben palpable harte Inguinaldrüsen.

Knochen (Sternum, Femur, Rippen) nicht druckschmerzhaft.

Lungen: beiderseits hinten unten geringes feuchtes Rasseln. Atmung beschleunigt, Nasenflügelatmung.

Herz: Grenzen nicht verbreitert, Aktion regelmäßig, beschleunigt (92), systolisches Geräusch über Mitralis und Pulmonalis.

Puls: klein, weich.

Abdomen: weich, nirgends druckempfindlich. Leber und Milz nicht vergrößert.

Blutbefund: Haemoglobin 21, Erythrocyten 872 000, Leucocyten 2000. Blutplättchen werden kaum gesehen.

Die Auszählung der weißen Blutkörperchen ergibt: neutrophile Leucocyten 23 %, Myeloblasten (große Mononukl.?) 8 %, Lymphocyten (große 40 %, kleine 24 %) 64 %, Plasmacytose 4 %. Haemoglobinindex 1,2. Anisocytose der Erythrocyten, geringe Poikyloc.

Im Urin zahlreiche Erythrocyten; der braungefärbte Stuhl ergibt positive Blutprobe.

Urin chemisch: Albumen negativ, Sacharum negativ, Diazo negativ, Urobilin negativ.

Die Temperatur ist abends 6 Uhr 38² ° C.

1. 6. Blutaussaat negativ. Temperatur von 36 bis 38 °. Puls wie gestern.

2. 6. Patient ist somnolent, reagiert kaum auf Anruf, atmet schnell. Im medialen Winkel des linken Auges starke den ganzen Winkel ein-

nehmende Sugillation, die bis zum Cornearand reicht. Am rechten Beine neue Blutungen.

Blutbild: Haemoglobin 16, Erythrocyten 480 000, Leucocyten 900, orthochrome Färbung der Erythrocyten, Anisocytose, keine Poikylocytose; neutrophile Leucocyten 17,6 %, Myeloblasten 7,8 %, Lymphocyten 86,56 %, Plasmazellen 7,8 %. Keine Blutplättchen.

Um 3 Uhr nachmittags intravenöse Infusion von 90 ccm defibrinierten Blutes einer an Polyglobulie leidenden Frau. ½5 Uhr Schüttelfrost, die Temperatur steigt auf 40,3° C.

3. 6. Patient macht etwas besseren Eindruck, reagiert auf Anruf, und nimmt auch Milch und Brei zu sich.

4. 6. Wieder stärkere Somnolenz. Hautblutungen blassen ab.

Mittags 400 ccm Blut intravenös von einem an Polycythaemie leidenden Patienten. Die Infusion wird reaktionslos vertragen, Temperatur bleibt um 37°. Im Urin noch immer Erythrocyten.

5. 6. Anhaltende Somnolenz. Patient läßt Stühle und Urin unter sich. Neue Hautblutungen an den Beinen, ebenso in der rechten Inguinalgegend, und am linken Bein mehrere talergroße hellblauviolette Suffusionen.

6. 6. Keine Nahrungsaufnahme mehr. Blutbild: Haemoglobin 22 %, Erytrocyten 1,368 000, Leucocyten 1000, Blutplättchen werden kaum gesehen. Index 0,8; neutrophile Leucocyten 7,6 %, große Mononukleäre und Uebergangsformen 11,5 %, Lymphocyten 73 %.

Blutaussaat: anaërob und aërob negativ. — Wassermann: negativ.

7. 6. Bisher keine Besserung. Temperaturen um 39°. Heute starkes Nasenbluten.

8. 6. Nochmaliger Versuch einer intravenösen Blutinfusion. Doch es tritt Nasenbluten auf, der Patient wird unruhig, würgt, atmet schlecht, deshalb wird abgebrochen, nachdem 50 ccm eingelaufen sind. Mittags 1 Uhr, einundeinhalb Stunden nach der Infusion Exitus letalis.

Sektionsbefund (Prof. Dr. Benda):

Haut: Anaemie und Hautblutungen.

Gefäßsystem: Herzanaemie, subepikardiale und subendokardiale Blutungen. Myodeg. cordis, geringe Verfettung der Aortenintima.

Harnapparat: Blutungen der Blasenschleimhaut.

Verdauungsorgane: Großes Gelchwür der linken Tonsille.

Blut und blutbildende Organe: Hyperplasie und kleine Verkalkungsherde der bronchialen Lymphdrüsen.

Anaemie und Poikylocytose. In den Röhrenknochen läßt sich nur eine graurote dünne zellarme Flüssigkeit auspressen.

Nervensystem: Große Blutung des linken Thalamus opticus, zahlreiche kleine Blutungen beider Gehirnhemisphären und des Kleinhirns.

Knochenmark und blutbildende Organe (Dr. H. Hirschfeld): Im Fettmark des Femur sieht man vorwiegend dem Stroma angehörende Zellen, ganz vereinzelt nur hier und da in Gruppen von wenigen Exemplaren zusammenliegend lymphocytenartige Zellen und Zellen, die ein gelbes körniges Pigment enthalten.

Leber: keine Haemosiderosis, keine myeloiden Herde.

Milz: Hochgradig atrophisch, Follikel verkleinert, Pulpa vergrößert. Kein vermehrtes Blutpigment in der Milz.

3. Fall. Alma F., ledige Arbeiterin, 18¾ Jahre alt; Aufnahme am 3. Juli 1916.

Anamnese: Als Kind angeblich nie krank gewesen. Litt von Jugend auf öfter an Nasenbluten. Später auch sehr starke Menstruationsblutungen. Am 24. Juni vorübergehend Nasenbluten. Gleichzeitig bemerkte sie am ganzen Körper kleine und größere blutunterlaufene Stellen der Haut. Der Arzt meinte, das verginge bald wieder. Am 28. Juni begann die sehr starke Menstruationsblutung. In der Nacht vom 2. zum 3. Juli blutet Patientin ununterbrochen aus Nase, Mund und Scheide, und da der Arzt die Blutung nicht stillen kann, schickt er das Mädchen am 3. Juli früh ins Krankenhaus.

Das Mädchen hat angeblich noch immer trotz des Krieges gute Kost gehabt (reichlich Fleisch), und sie hat auch nicht mit Benzol gearbeitet.

Status praesens: 3. Juli 1916: Mädchen in mittlerer Größe, in gutem Ernährungszustand und von gut entwickeltem Körperbau. Die Farbe

der Haut ist auffallend blaß, leicht gelblich. Die Haut etwas pastös. Lippen und sichtbare Schleimhäute sind fast farblos. An Armen und Beinen, weniger am Thorax viele stecknadelkopf- bis linsengroße Hauthaemorrhagien. Am linken Oberschenkel eine lilablau verfärbte kleinhandflächengroße und eine kleinere Suffusion. Keine Drüsenschwellungen.

Lungen: ohne patholog. Befund.

Herz: Grenzen nicht verbreitert, Aktion beschleunigt (116), regelmäßig. Töne rein. Puls frequent, weich.

Abdomen: weich, nirgends druckschmerzempfindlich.

Leber und Milz nicht vergrößert.

Profuse Blutungen aus der Nase, dem Mundzahnfleisch und der Vagina. Kleines linsengroßes Ulcus am linken weichen Gaumen, während Tonsillen und Rachenorgane ohne krankhaften Befund sind.

N. S. Nichts Pathologisches.

Urin: frei von Albumen, Albumosen, Sacharum, Urobilin, Sanguis.

Temperaturen zwischen 36 und 37°.

Epirenan und 500 A. E. Diphtherieserum bringen die Blutung nicht zum Stillstande. Patientin ist sehr elend und kollabiert verschiedene Male. Nachmittags um 4 Uhr erhält sie 20 ccm 5 prozentiges Coagulen Kocher Fonio subcutan, und mit 40 ccm wird eine Nasenspülung gemacht. Außerdem erhält sie 20 ccm defibriniertes Menschenblut intramuskulär. Schon fünf Minuten nach der Coaguleninjektion steht die Blutung aus Mund und Nase.

Blutbild am Morgen: Erythrocyten 1 876 000, Leucocyten 2100, Haemoglobin 42 %, Index 0,59. Geringe Anisocytose, keine Polychromatophilie. Neutrophile Leucocyten 67,2 %, kleine Lymphocyten 26,2 %, große Mononukleäre 6,7 %.

4. 7. Blutbild: Erythrocyten 1 876 000, Leucocyten 2600, Blutplättchen 33 279. Neutrophile Leucocyten 53,6 %, große Mononukleäre 29 %, Uebergangsformen 4,4 %, Lymphocyten 35,2 %, Myeloblasten 2,9 %, Myelocyten 1,4 %, Plasmazellen —.

6. 7. Heute geringes Nasenbluten. Patientin ist matt, schläft viel,

Puls frequent; systolisches Geräusch an allen Herzostien. Temperaturen zwischen 38 und 39°. Blässe hat zugenommen.

Blutgerinnungszeit: Beginn nach 8, Ende nach 12 Minuten bei 18° Lufttemperatur.

Blutbild: Erythrocyten 1 820 000, Leucocyten 1950, Blutplättchen 17 756.

7. 7. Neue Haemorrhagien an der rechten Brust, große Suffusionen an der rechten Schulter. Die älteren Haemorrhagien im Abblassen. — Wassermann negativ.

8. 7. Starkes Nasenbluten. Patientin ist sehr elend, geringe Nahrungsaufnahme. Temperatur zwischen 37 und 38°. Injektion von 20 ccm Coagulen (Kocher-Fonio 5 prozentig und 20 ccm Blut. Wiederum Nasenspülung mit Coagulen, worauf die Blutung sehr bald steht.

Blutbild: Haemoglobin 15 ?, Erythrocyten 1,256 000, Leucocyten 1960, Blutplättchen 19 098, Index 0,53. Ein großer chromatophiler Megalocyt ist besophil gekörnt und enthält ein Jollikörperchen. Neutrophile Leucocyten 32,9 %, große Mononukleäre 21 %, Myeloblasten 1,09 %, Lymphocyten 59,60 %, Plasmazellen mit Radspeichenkern 1,09 %.

9. 7. Wieder starkes Nasenbluten und Zahnfleischblutung, die auf Coagulen- und Blutinjektion bald stehen.

10. 7. Zahnfleischblutungen, kleine Haemorrhagien am weichen Gaumen. Das anfangs beobachtete Ulcus ist fast verheilt.

1. 7. Letzte Nacht wieder heftiges Nasenbluten; der wachhabende Arzt gibt ohne Erfolg Diphtherieserum. Erst gegen Morgen steht die Blutung.

Blutbild: Haemoglobin 12 ?, Erythrocyten 532 000, Leucocyten 1725, Blutplättchen 10 400, Index 1,0 ? unsicher. —

In den nächsten Tagen ist Patientin sehr elend. Kleinere Zahnfleischblutungen. Auch Erbrechen tritt auf. Einläufe werden vollständig resorbiert. Die Temperaturen sind um 37° herum, am 15. und 16. Juli sogar bis unter 36°.

17. 7. Blutbild: Erythrocyten 732 000, Leucocyten 1900, Blutplättchen 4318, dabei sehr große. Neutrophile Leucocyten 31,6 %, große

Mononukleäre 5 %, Myeloblasten 3,3 %, Lymphocyten 58,2 %, Plasmazellen 0,83 %, eosinophile Leucocyten 0,83 %. Starke Anisocytose, auch gequollene Erythrocyten, ein kernhaltiger Roter unter 3 Objektträgerausstrichen.

18. 7. Patientin ist sehr elend, somnolent, hört schwer. Nachts Unruhe. — Geringes Oedem an Händen und Füßen. Urin leicht trübe, enthält Leucocyten, Bakterien und Epithelien, die chemische Blutprobe ist positiv. Seit 12. Juli bekommt Patientin täglich 1 ccm Solarson subcutan.

22. 7. Starkes Nasenbluten, nachdem Patientin zwei Tage lang etwas besseren Eindruck machte. Große Mattigkeit, andauerndes Erbrechen. Auf Blutinjektion steht die Blutung nicht, deshalb nachmittags 10 ccm 10 prozentige Kochsalzlösung intravenös. Nach 20 Minuten steht die Blutung, aber Patientin macht einen sehr verfallenen Eindruck. Schon tagelang muß sie katheterisiert werden.

25. 7. Seit gestern starke Oedeme der Beine. Bewußtlosigkeit. Heute große Unruhe, Zuckungen in der Gesichtsmuskulatur und am Körper. Patientin schluckt nicht mehr. Rektale Ernährung.

Blutbefund: Haemoglobin kaum 10 ?, Erythrocyten 716 000, Leucocyten 1925. Blutplättchen etwa 430. Neutrophile Leucocyten 38,8 %, große Mononukleäre —, Myeloblasten 2,98 %, Lymphocyten 55,17 %, Plasmazellen 2,98 %. Anisocytose, keine Erythroblastose, keine Polychromatophilie.

26. 7. Patientin verfällt zusehends. Urin trübe, übelriechend, blutig.

27. 7. Abends exitus letalis unter Untertemperaturen.

Sektionsbefund (Prof. Dr. Benda):

Haut: hochgradige Anaemie, geringer Ikterus. Flecken- und punktförmige Blutungen der Extremitäten.

Gefäßsystem: Hochgradige Myodeg. cordis. Geringe Hypertrophie und braune Pigmentierung der Ventrikel.

Harnapparat: Schwere diphtherische Cystitis, diphtherische Pyelitis, multiple metastatische Rindenabszesse der linken Niere.

Verdauungsorgane: Geringe Hypertrophie der Tonsillen. Katarrhalische Gastritis.

Leber: Geringe Haemosiderosis.

Nervensystem: Hirnanaemie, Persistenz der Thymus.

Blut und blutbildende Organe: Fettmark der Röhrenknochen, geringe Poikylocytose des Blutes, Hypoplasie und Anaemie der Milz. Aus den Rippen wird graurote Flüssigkeit mit noch einigen kernhaltigen roten Blutkörperchen und Myeloblasten herausgepreßt. —

Geringe Hyperplasie der retroperitonealen Lymphdrüsen.

Knochenmark und blutbildende Organe (Dr. H. Hirschfeld): Im Oberschenkelfettmark noch Herde myeloiden Gewebes mit Granulocyten und kernhaltigen Roten, also noch keine komplette Atrophie, sondern nur sehr weitgehende.

Leber: keine Haemosiderose, keine myeloiden Herde.

Milz: Follikelverkleinerung, in der Pulpa keine myeloiden Herde, kein Blutpigment.

Drüsen: keine Veränderung.

4. Fall. Kind Erich B. 6 Jahre alt.

Anamnese: Kind soll immer gesund gewesen sein. Vor 14 Tagen Schwellung rechts am Hals, seit dieser Zeit auch auffallend blaß, appetitlos und schläfrig. Er hustet leicht und klagt über Leibschmerz in der Lebergegend. Ich sehe das Kind zuerst am 18. Oktober. Es ist auffallend blaß und hat Hautblutungen am Oberkörper. Dabei besteht ein schmieriges blutendes Ulcus an der Nase, ein ebensolches am Zahnfleisch des rechten Unterkiefers. — Nachdem festgestellt war, daß es keine Diphtheriebazillen trug, wurde es am 19. Oktober auf meine Station verlegt.

Status praesens: Gut ernährtes Kind, auffallend blaß und von schwerkrankem Allgemeineindruck.

Die Haut zeigt zahlreiche stecknadelkopf- bis erbsengroße dunkelrote Haemorrhagien, die besonders auf der Brust sehr reichlich vorhanden sind. Gesicht und Füße pastös, ödematös. Am linken Nasenflügel am Naseneingang ein blutendes schmierig belegtes Ulcus, ebensolches Geschwür am rechten Unterkiefer in der Umgebung der ersten

Backzahns. Unter dem rechten Unterkiefer eine derbinfiltrierte, etwa klein walnußgroße, auf Druck schmerzende Drüse. Petechiale Blutungen am weichen Gaumen.

Lungen: Geringe Bronchitis über den unteren Partien.

Herz: Grenzen nicht nachweisbar verbreitert, Aktion beschleunigt, systolisches Schwirren über allen Ostien.

Abdomen: Weich; Lebergegend anscheinend etwas druckschmerzempfindlich.

Leber: überragt den Rippenbogen um zwei Querfingerbreite.

Milz: ist nicht zu fühlen.

Nervensystem: ohne krankhaften Befund.

Urin: kein Albumen, kein Sacharum, kein Urobilin, kein Sanguis.

Blutbild: Haemoglobin kaum 12 % ?, Erythrocyten 446 000, Leukocyten 1600, Plättchen sind kaum zu sehen, beim Auszählen 4088. Gerinnungszeit: Beginn nach 8 Minuten, Ende nach 12 Minuten bei 19° Zimmertemperatur. Neutrophile Leucocyten 42 %, Lymphocyten 58 %, keine eosinophilen. Geringe Anisocytose, keine Erythroblastose, keine Polychromatophilie.

Therapie: Zehn Tage lang täglich 1 ccm Solarson subcutan.

21. 10. Haemorrhagien im Abblassen. Kind ist sehr elend, ohne Appetit.

Blutbild: Haemoglobin kaum 12 %, Erythrocyten 606 000, Leucocyten 1300, Plättchen 4851, Index 0,86. Neutrophile Leucocyten 46,8 %, Lymphocyten 50 %, große Mononukl 3,2 %. In drei großen Objektträgern werden nur 2 kernhaltige Normoblasten gesehen. Geringe Anisocytose und Poikylocytose.

24. 10. Starkes Oedem der unteren Extremitäten und des Scrotums. Leber nicht mehr palpabel.

Lymphdrüsenschwellung am rechten Unterkiefer besteht noch, ebenso das Ulcus am Zahnfleisch, dessen Umgebung etwas geschwollen ist und die Backe verdickt erscheinen läßt. Das Ulcus an der Nase im Abheilen.

Blutbild: Haemoglobin 10 eben überschreitend ?, Erythrocyten

608 000, Leucocyten 1400. Neutrophile Leucocyten 60.4 %, Lymphocyten 37,2 %, Mononukleäre 2 %.

27. 10. Ulcus am Unterkiefer besteht noch; es entleert sich neben dem Zahn im Unterkiefer, der etwas aufgetrieben und schmerzhaft ist, an der Stelle des Ulcus etwas Eiter. Auch die Lymphdrüsenschwellung besteht noch. Die Haemorrhagien sind ganz verschwunden, Oedeme bestehen noch.

27. 10. Blutbild: Haemoglobin 15, Erythrocyten 692 000, Leucocyten 22 000, Plättchen 15 158! Anisocytose, Poikylocytose. Neutrophile Leucocyten 63,2 %, Lymphocyten 33,3 %, eosinophile Leucocyten 1,1 %, Myelocyten 1,1 %, Myeloblasten 1,1 %.

8. 11. Während bis 3. November die Temperaturen täglich zwischen 38 und 39 ° waren, sind sie seitdem zwischen 36,2 und 38 °. Das Kind macht seit Tagen einen viel frischren Eindruck. Die Oedeme sind verschwunden, das Ulcus an der Nase ist abgeheilt. Das Ulcus am ersten Backzahn des rechten Unterkiefers besteht noch, und seit Tagen entleert sich Eiter daraus. Um dem Eiter Abfluß zu schaffen, wird der Zahn gezogen. Der Zahn ist völlig gut erhalten. Große Eiterungen entleeren sich. Die Höhle wird fortan täglich dreimal gespült.

14. 11. Das Kind hat lebhaftere Gesichtsfarbe. Es ißt viel und hat immer Appetit. Die Unterkiefereiterung besteht noch, der zweite Backzahn ist jetzt von selbst ausgefallen.

Herztöne sind rein; Bronchitis besteht nicht mehr. Temperaturen sind normal.

Blutbild: Haemoglobin 35 %, Erythrocyten 2 340 000, Leucocyten 7600, Blutplättchen 336 891, Index 0,6. Neutrophile Leucocyten 52,8 %, große Mononukleäre 9,4 %, Myeloblasten 7,5 %, Lymphocyten 30,2 %. Auf 106 Leucocyten werden 4 Normoblasten gezählt.

13. 12. Das Kind hat sich mehr und mehr erholt, läuft herum und macht frischen gesunden Eindruck. Noch geringe Kiefereiterung, die Sonde fühlt rauhen Knochen, ein Sequester wird röntgenologisch nicht nachgewiesen.

Haemoglobin und Erytrocytenwerte haben sich dauernd gebessert.

Blutbild: Haemoglobin 60 %, Erythrocyten 420 000, Leucocyten

4500, Plättchen 300 715, Index 0,64. Neutrophile Leucocyten 60,6 %, große Mononukleäre und Uebergangsformen 7,8 %, eosinophile Leucocyten 4,6 %, Mastzellen 1,6 %, Lymphocyten 27,8 %.

Der Zustand des Kindes hat sich andauernd gebessert, das Kind springt herum und ist immer vergnügt. Anfang Januar wurde es in die Chirurgische Abteilung verlegt, damit ein Sequester, der sich mittlerweile gelockert und isoliert hatte, aus dem Unterkiefer entfernt wird. —

Unsere Krankengeschichten lassen uns das Bild haemorrhagischer Anaemie mit Thrombopenie deutlich erkennen. Die Patienten zeigen alle auf den ersten Blick extreme Blässe, große Hinfälligkeit bei leidlichem Ernährungszustand. Das Herz ist geschwächt und der Blutdruck erniedrigt, Leber und Milz sind manchmal mäßig vergrößert. Bei oberflächlicher Betrachtung könnte man an perniciöse Anaemie denken. Abgesehen davon, daß sichere perniciöse Anaemie bei Kindern nicht beschrieben ist, bei Erwachsenen aber außerordentlich chronisch verläuft, sprechen die profusen Blutungen aus den Schleimhäuten, sei es des Mundes, der Nase, des Darmes, des Urogenitalapparates, oder die Nierenblutungen, ferner die Ulzerationen der Schleimhäute und die zahlreichen Hauthaemorrhagien dagegen. Eher könnte man an leukämische Erkrankungen denken, wenn uns nicht das Blutbild eines besseren belehrte. Auch an Skorbut könnte das allgemeine Krankheitsbild zu denken verleiten, wüßten wir nicht, daß Skorbut bei uns etwas außergewöhnlich Seltenes ist, und daß unsere Kranken keineswegs schlechte und einseitige Ernährung gehabt haben, und spräche nicht der Blutbefund so sehr dagegen. Bei dem ersten der von mir beschriebenen Fälle, bei dem anfangs einmal Pseudodiphtheriebazillen im Munde gefunden wurden, und später eine einzige Kolonie von Streptococcen zu Lebzeiten des Kindes

in einer anaëroben Blutagarkultur wuchs, wäre sepsisdifferentialdiagnostisch zu erwägen gewesen. Doch findet man bei Kindern, wie wir uns hier im Krankenhause Moabit wiederholt überzeugen konnten, in Mund und Nase so oft Pseudodiphtheriebazillen, ohne daß eine entsprechende schwere Erkrankung nachweisbar ist, auch wurde bei unserm in Frage stehenden Fall nichts wieder gefunden, daß wir also hier wohl Diphtheriesepsis ausschließen können. Die eine Kolonie Streptokokken kann ich mir nur als Verunreinigung erklären, obwohl post mortem zahlreiche Kolonien Streptokokken in einer Agarkultur mit sterilentnommenem Herzblut wuchsen. In der längeren Agone werden bekanntlich die Gefäßwände bereits durchlässig, und allerhand Bakterien, sei es vom Munde aus, oder vom Magendarmkanal her, brechen in die Blutbahn ein. Die Sektion bot keine Zeichen für Sepsis. — Haemophilie dürfen wir ebenfalls ausschließen. Diese so exquisit erbliche und chronische Krankheit, die neben den schwerstillbaren Blutungen und den Hautblutungen durch charakteristische Gelenkaffektionen ausgezeichnet ist, ähnelt in den Eigentümlichkeiten ihres Gerinnungsvorganges wie in ihrem morphologischen Blutbild nicht diesen Krankheitsformen. Vergiftung mit Benzol und anderen bekannten Blutgiften kommt nicht in Betracht. —

Auffallend ist das jugendliche Alter der Patienten, und ich stehe mit meinen jugendlichen Kranken nicht allein, Accolas[37] zählt unter 19 derartigen Erkrankungen 11 unter 30 Jahren, Türk[38] beobachtete ein Mädchen von 18 und einen

37. Accolas: Thèse de Lyon. 1910. L'anémie apernicieuse aplastique.

38. Türk: Vorlesungen über klin. Haematologie. 1912. II. Teil. II. Hälfte.

Knaben von 12 Jahren. Kleinschmidt[39], der 4 Fälle jugendlicher aplastischer Anaemie beschreibt, von denen einer durch die Sektion sichergestellt ist, meint zwar, daß ein Widerspruch in der Tatsache vorhanden ist, daß einerseits die Haematologen zu den Eigentümlichkeiten in dem klinischen Verhalten dieser Anaemie das vielfach beobachtete Vorkommen im Kindesalter rechnen, während andererseits kein deutscher Kinderarzt hierzu sich bisher geäußert habe, und dementsprechend auch die pädiatrischen Lehrbücher die Schilderung des Krankheitsbildes vermissen lassen. Babonneix et Tixier[40] beschrieben einen jugendlichen Fall und Kaznelson[7] hat im vorigen Jahr einen jungen Mann von 20 Jahren beschrieben.

Die charakteristische Kennzeichnung des Krankheitsbildes, welches zugleich die Diagnose gestattet, liegt in der Blutbeschaffenheit. Wir gewahren die quantitative Verminderung sämtlicher Arten von Blutzellen.

Die roten Blutkörperchen sind beträchtlich an Zahl vermindert, nicht anders, wie bei der perniciösen Anaemie. In unserm ersten Fall sinkt die Zahl der Erythrocyten bis auf 1 236 000, im zweiten Fall auf 480 000, im dritten auf 716 000 und im 4 Fall auf 692 000. Aber im Gegensatz zur poly- und hyperchromen perniciösen Anaemie haben wir orthochromatische Färbung, und deshalb meist einen Färbeindex unter 1; nicht nur der tinktorielle, sondern auch der morphologische Zellenbefund ist fast normal, wenn sich auch anfangs, wie bei einer Blutungsanaemie, noch ein kernhaltiges rotes Blutkörperchen zeigt. Auffallend ist die außerordentliche Verminderung der weißen Blutkörperchen, deren Zahl bis unter 1000 sinkt. Die Abnahme betrifft gerade die dem

---

39. Kleinschmidt: Jb. f. Kinderhlkde. N. F. 81. 1915. Aplastische (Aregeneratorische) haemolytische Anaemie im Kindesalter.

40. Babonneix et Tixier: La Clin. infant. 1913. Bd. 11. Un cas d'anémie pernicieuse à type aplastique.

Knochenmark entstammenden Zellen, während wir die Lymphocyten relativ vermehrt sehen.

Das auffälligste ist aber die Abnahme der Blutplättchen, die in unsern Fällen weit unter die Grenze des Normalen, unter 130 000, ja unter die von Frank als prognostisch ungünstige Grenze von 30 000 bis herab zu 430 und bis fast zum Verschwinden sinken.

Der Verlauf der Krankheit führt in den meisten Fällen zum Tode, wie auch in unsern drei ersten Fällen. Oft schließt sich an die Blutung eine circumscripte oder ausgedehntere Ulceration, die ihrerseits wieder zur schweren tödlichen Infektion führt. Es ist ja ohne weiteres einleuchtend, daß bei zerstörtem Granulocytenapparat eine septische Infektion leicht Fuß faßt, wie in unserm dritten Fall. Die septische Infektion stellt sich, wie Frank sagt, häufig unter dem Bild einer nekrotisierenden Angina, einer Stomatitis ulcerosa oder einer Periostitis buccalis dar. Wir sehen in unserm dritten Fall die diphtherische Cystopyelitis als Folge der Urogenitalblutungen, im vierten Fall eine glücklicherweise nur lokal gebliebene Periostitis buccalis. In einzelnen Fällen vermag der durch die Anaemie geschwächte Organismus einer intercurrenten Krankheit nicht Widerstand zu leisten, selbst wenn, wie in unserm ersten Fall die Krankheit (Pneumonie) die Energie der wenigen erhaltenen Blutbildungsherde aufs äußerste beansprucht und zur Leucocytose führt. — Schließlich kann es auch einmal zur Heilung kommen, wie in dem vierten Fall. Es bessert sich der Blutbefund, wir sehen trotz niedrigster Erythrocytenwerte sich die Zahl der Plättchen von 4080 auf 15 158 heben, und bald ist neben der Besserung des Allgemeinbefindens, neben wesentlich besseren Erythrocytenwerten auch die normale Plättchenzahl von 336 891 erreicht; der Haemoglobingehalt nähert sich der Norm, und Aussehen und Kräftezustand heben sich zusehends. Die Regenerationskraft des jugend-

lichen Organismus vermag die Knochenmarkschädigende Noxe zu überwinden.

In den zur Sektion gekommenen Fällen zeigt der Obduktionsbefund das anatomische Bild schwerster Anaemie. Blutungen an allen inneren Organen wie bei dem jungen Mann, oder an einigen. Verfettungen mäßigen Grades des Endocards, der Aorta, eventuell auch der Leber, schließlich ein völlig aregeneratorisches Fettmark der langen Röhrenknochen, ganz zum Unterschied von dem himbeergeleeartigen bis dunkelroten Knochenmark der perniciösen Anaemie. Sogar das Mark der kurzen Knochen ist wesentlich zellärmer; in unserm ersten Fall, den ich als einen der von Frank angenommenen Uebergangsfälle aus der essentiellen Thrombopenie zur haemorrhagischen Aleukie ansehen möchte, finden wir ja im Rippenmark noch keine ausgesprochene Atrophie, sonst aber ist sie überall sehr deutlich.

Die Pathogenese der hier gekennzeichneten haemorrhagischen Anaemie scheint insofern geklärt, als die schwere Schädigung des gesamten Knochenmarks im Mittelpunkt des pathologischen Geschehens steht. Somit scheint die kausale Bezeichnung der Knochenmarkatrophie, oder wie Herr Geheimrat Klemperer sie nennt, Amyelie, gerechtfertigt. — Ob für die aplastische Anaemie oder Aleukie oder Amyelie jener im vergangenen Jahre von Kaznelson[12] beschriebene Fall splenogener thrombolytischer Anaemie, bei der in der exstipierten Milz zahlreiche Blutplättchen gefunden wurden, und die bis dahin unter dem Bilde der schwersten recidivierenden Purpura verlaufen war, pathogenetisch zu verwerten sei, wird den künftigen Untersuchungen zu entscheiden vorbehalten sein. —

Zum Schluß will ich noch einige Bemerkungen über die Behandlung der Amyelie machen. Da uns die Natur der auf das Knochenmark hemmend und zerstörend einwirken-

den Schädlichkeit verborgen ist, so müssen wir auf eine kausale Therapie verzichten. Wir können uns nur bemühen, wie in allen aetiologisch dunkeln Krankheiten, die Gesamtwiderstandskraft des Organismus zu heben, indem wir in Pflege, Ernährung und Kräftigung des Patienten das Möglichste zu leisten suchen. Da die krankmachende Noxe sich in spezifischer Weise an das Knochenmark wendet, suchen wir dessen Widerstandsfähigkeit zu kräftigen, indem wir das spezifische Reizmittel des Knochenmarks, das Arsen, zur Anwendung bringen. Daß durch Arsen die gesamte haematopoetische Funktion des Knochenmarks gehoben wird, steht wahl außer Zweifel; sicherlich regt Arsendarreichung die regenerativen Prozesse an, die Bildung der Leucocyten und Thrombocyten und ihrer gemeinsamen Mutterzellen. Unter Arsenmedikation ist einer unserer Fälle geheilt; wir wandten die subcutanen Injektionen von Solarson, eines von Herrn Geheimrat Klemperer eingeführten und hier im Krankenhause zu Injektionen auf unserer Abteilung ausschließlich verwandten Arsenpräparats an, das wohl mit infolge seiner Wasserlöslichkeit so absolut reiz- und schmerzlos vertragen wird. Ich habe den Eindruck, daß neben der Heilkraft des kindlichen Organismus wir die schnelle Besserung und Heilung der Solarsonanwendung mitzuverdanken haben. Neben Arsenanwendung kommt noch eine andere Heilmöglichkeit durch Knochenmarksreizung, vielleicht auch durch Vernichtung eines haemolytisch, somit auch thrombolytisch wirkenden Organs, wie Kaznelson[7] jüngst beschrieb, in Frage. Von Eppinger[41] wurde 1913 bereits die Milzexstirpation bei perniciöser Anaemie vorgeschlagen, weil in diesen Fällen das Pulpagewebe der Milz zu viel Erythrocyten ab-

41. Eppinger: Berl. klin. Wochenschr. 1913. Nrn. 33, 34, 52. Zur Pathologie der Milzfunktion.

sorbiert und zerstört. Klemperer und Hirschfeld[42, 43] konnten ebenfalls zeigen, daß nach Milzexstirpation eine Ueberschwemmung des Blutes mit kernhaltigen roten Blutkörperchen und solchen mit granulaartigen Kernresten, sogenannten Jollykörperchen, auftritt. Hierdurch ist die direkte Anregung des Knochenmarks zur Regeneration durch Milzentfernung nachgewiesen. Kaznelson[12] konnte zeigen, daß in seinem Fall von haemorrhagischer Diathese mit Plättchenschwund schon nach 2 Tagen nach der Operation normale Plättchenwerte vorhanden waren. Wenn auch bei perniciösen Anaemien nur mit zweifelhaftem und vorübergehendem Erfolg die Milzexstirpation angewandt wurde, so hatten wir sie doch bereits in unserm letzten Fall in Erwägung gezogen, doch da der Zustand unter Solarson sich besserte, davon abgesehen.

Als symptomatisches Mittel kommt der Ersatz des durch die Haemorrhagien verloren gegangenen Blutes in Frage. Die Blutzufuhr durch Injektion und Infusion ist in diesen Fällen nicht nur ein Mittel, die Kräfte zu erhalten und das Leben zu fristen, bis die Naturheilkraft neue Möglichkeiten findet; es finden sich ja im gesunden Blut alle Substanzen, die bei der Amyelie das Knochenmark nicht mehr zu bilden vermag, wie Blutplättchen und Gerinnungsfermente. Durch subkutane oder intravenöse Blutinjektionen werden wir also versuchen, der Blutungen Herr zu werden; ja, schon die Injektion von frischem Serum kann, wie Sahli[17] gezeigt hat, die Gerinnung fördern, nur halten sich Thrombozym und Fibrinferment nur wenige Tage wirksam, und so dürfen wir uns nicht wundern, daß auch bei unserer Patientin das

42. Klemperer und Hirschfeld: Therapie d. Gegenw. 1913. Milzexstirpation zur Behandlung der perniciösen Anaemie.

43. —: Therap. d. Gegenw. 1914. In welchen Fällen kommt die Milzexstirpation in Frage?

mehr als 5 Tage alte Diphtherieserum keine Blutstillung herbeiführte. Der erste, der Blutinjektionen vorschlug, war Bienwald[44] im Jahre 1897, ihm folgten andere, wie Huber[45] 1910, Esch[46] 1911. Es wird sich also in jedem Falle solcher haemorrhagischer Diathesen empfehlen, entweder intramuskuläre Injektionen mit je 20 ccm frisch entnommenen Blutes zu machen oder aber direkte Bluttransfusionen vorzunehmen. Zu Resistenzbestimmungen nach Schulz[47] wird man kaum immer Zeit haben, weil Eile nottut, und es sowieso nicht leicht ist, einen geeigneten Spender im Krankenhause zu finden. Ein durchgreifender Erfolg dürfte nicht zu erwarten sein, da die Wirkung nicht lange genug anhält, und die allzuhäufige Wiederholung sich nicht durchführen läßt.

Zur Blutgerinnungsbeförderung wandte ich einmal das von von den Velden[48] 1909 vorgeschlagene Kochsalz in hypertonischer Lösung intravenös an. Von den Velden erklärt die Kochsalzwirkung dadurch, daß dieses Salz die Rolle eines Energievermittlers spiele, indem es aus den Geweben im Körper eine Komponente des Gerinnungsaktes mobilisiere, und zwar die Thrombokinase, welche dann aus den

---

44. Bienwald: Deutsche med. W. Nr. 2. 1897. Ein Fall von Haemophilie.

45. Huber: Deutsche med. Woch. 1910. Nr. 23. Ueber die Behandlung der schweren Anaemien mit Blutinjektionen.

46. Esch: Deutsch. med. W. 1911. Ein Fall von perniciöser Bluttransfusion beim Menschen unter Berücksichtigung biologischer Vorprüfungen.

47. W. Schulz: Berl. klin. W. 1910. Nr. 30 und 31. Ueber Anaemie und seine Behandlung durch intramusculäre Injektionen von defibriniertem Blut.

48. Von den Velden: Münchn. Med. W. 1910. pag. 197. Ref. über: Verhandl. d. Kongr. f. inn. Med. Wiesbaden. 1909.

Geweben ins Blut übertrete. Ob ich meinen Erfolg in diesem Fall dem Kochsalz zuschreiben soll oder der lange bestehenden Blutung, wage ich nicht zu entscheiden.

In jüngster Zeit haben Kocher und Fonio[49] in Erkennung der großen Bedeutung der Blutplättchen für die Blutstillung ein Extrakt aus Blutplättchen zur Darstellung und in den Handel gebracht, welches sie als Koagulen bezeichnen und als wirksamstes Blutstillungsmittel empfehlen. Es soll intravenös, subcutan, per os und auf der Wunde selbst durch Berieselung oder Aufdrücken von in der Lösung angefeuchteten Kompressen auf die Wunden angewandt werden. Ich gab es in 5%iger Lösung subcutan, da es mir zur intravenösen Anwendung nicht klar genug gelöst schien, und ich bespülte die blutenden Stellen. Der Erfolg der Blutstillung war immer ein sehr schnell einsetzender. Neuerdings hat Fonio ein besseres Präparat hergestellt, das in Pulver-, Tabletten- und Ampullenform käuflich ist, sich klar löst und in 1 bis 3%iger Lösung von ihm empfohlen wird. Ob freilich durch diese Anwendung mehr als symptomatische Wirkung zu erzielen ist, muß dahingestellt bleiben. Fonio[50] berichtet von einigen dadurch geheilten Fällen. —

---

49. Fonio: Mitteil. a. d. Grenzgeb. Bd. 27. 1914. Ueber die Wirkung der subkutanen und intravenösen Injektion von Koagulen Kocher-Fonio am Tierversuch, nebst einig. therapeutischen Erfahrungen.

50. Fonio: Wien. klin. Wochenschr. Nr. 44. 1916. Zur Behandlung der haemorrhagischen Diathesen und der Haemophilie durch das Koagulen.

Lebenslauf

Geboren zu Braunschweig am 6. Dezember 1876 als Tochter des königlich preußischen Oberst z. D. Theodor Benecke, besuchte ich, Elisabeth Benecke, dort die städtische höhere Mädchenschule und das Lehrerinnenseminar und bestand Ostern 1897 das Lehrerinnenexamen erster Klasse. Ostern 1898 nach dem Tode meines Vaters wurde ich Erzieherin, und nach fünfjähriger Tätigkeit als Erzieherin und Lehrerin bereitete ich mich zwei Jahre lang auf das Abiturientenexamen vor und wurde zur Ablegung der Reifeprüfung Ende Januar 1905 dem Realgymnasium zu Einbeck überwiesen. Februar 1905 bestand ich das Examen und ging April 1905 nach Bonn, wo ich zunächst 2 Semester Germanistik, Geschichte und Philosophie studierte. Dann ließ ich mich in der medizinischen Fakultät einschreiben und studierte Medizin. In Bonn blieb ich nur noch ein Semester, und den Rest meines medizinischen Studiums absolvierte ich in Halle a. d. Saale, wo ich das Physikum und im Frühjahr 1911 das medizinische Staatsexamen machte. Am 1. Juni war ich damit fertig.

Ich war als Medizinalpraktikantin tätig an der Medizin. Klinik der Universität Halle a. d. Saale 4 Monate, ebensolange an der dortigen Universitätsfrauenklinik und sodann am städtischen Krankenhaus Magdeburg-Sudenburg auf der Inneren Abteilung. Nach meiner Approbation am 1. Juli 1912 war ich noch bis 1. Oktober 1912 am Krankenhaus Magdeburg-Sudenburg und bin seitdem zuerst ein halbes Jahr als Volontärärztin, dann als Assistenzärztin, am Krankenhause Moabit zu Berlin tätig auf der I. inneren Abteilung des Herrn Geheimrats Prof. Dr. G. Klemperer.